

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 694 694

②① N° d'enregistrement national :

92 10114

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 45/00, 7/075, 7/48/C 07 D 211/94(A 61 K
45/00, 31:44, 35:04)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 13.08.92.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : THOREL Jean-Noël — FR.

⑦② Inventeur(s) : THOREL Jean-Noël.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 18.02.94 Bulletin 94/07.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Germain & Maureau.

⑤④ Composition active pour le traitement du psoriasis, notamment le psoriasis du cuir chevelu.

⑤⑦ Composition active pour le traitement du psoriasis, no-
tamment le psoriasis du cuir chevelu, caractérisée en ce
qu'elle associe:

(a) un agent antiseptique, et/ou (b) une fraction antise-
borrhéique, comprenant au moins un goudron résultant de
la distillation d'une matière organique, vivante ou fossile,
telle que végétale ou animale

(c) un agent actif à l'état isolé contre le pityriasis, com-
prenant au moins une 1-hydroxy-2 pyridone, notamment la
piroctone olamine

(d) un agent keratolytique, autre que la fraction lourde,
notamment l'acide salicylique.

FR 2 694 694 - A1



**Composition active pour le traitement du psoriasis,
notamment le psoriasis du cuir chevelu**

La présente invention concerne le traitement du psoriasis, et plus particulièrement, quoique non exclusivement, le psoriasis du cuir chevelu. A cette fin, l'invention concerne des compositions actives vis-à-vis du psoriasis, que celles-ci soient considérées en tant que médicaments à usage externe, ou en tant que préparations dermo-cosmétiques.

10 Le psoriasis est une dermatose fréquente, d'étiologie inconnue, à évolution chronique, caractérisée par des taches rouges plus ou moins étendues, bien circonscrites, recouvertes de squames sèches, abondantes et friables. Les lésions correspondantes siègent surtout aux
15 coudes, aux genoux, au cuir chevelu, mais peuvent aussi envahir tout le corps.

S'agissant du psoriasis du cuir chevelu, on estime que 0,5 à 1 % de la population est atteinte par cette affection, particulièrement déplaisante et très difficile à
20 traiter en raison de la présence des cheveux.

Très souvent, le psoriasis du cuir chevelu provoque des squames épaisses et des plaques érythémateuses. Comme tout autre psoriasis, celui du cuir chevelu se définit histologiquement par une hyperkératose, localement
25 parakératosique, une acanthose régulière avec un allongement des papilles dermiques. Des inclusions PAS positives sont visibles dans l'épiderme du cuir chevelu, et on retrouve également des micro-abcès dans la couche cornée, ainsi qu'un aspect spongiforme de cette dernière, avec
30 éventuellement une exocytose à cellules polynucléaires neutrophiles.

Le psoriasis du cuir chevelu doit être distingué, quant à son diagnostic, des différentes formes de pityriasis, ou états pélliculaires du cuir chevelu, et de la dermite séborrhéique.
35

Différents traitements locaux ont déjà été proposés, vis-à-vis du psoriasis du cuir chevelu, mais sont difficiles à appliquer en raison de l'existence ou de la présence des cheveux. Notamment diverses préparations topiques sont disponibles, et comportent pour la plupart d'entre elles de l'acide salicylique associé à différents agents réducteurs, comme du goudron de houille, de l'anthraline, et/ou comportent différents dermo-corticoïdes.

Tous ces produits sont d'un usage délicat, car de nombreux effets secondaires peuvent apparaître, au rang desquels on peut noter une atrophie cutanée, des vergetures, un retard de cicatrisation des plaies, différents phénomènes de dessiccation cutanée, des folliculites, des éruptions acnéiformes, voire une dépigmentation du cuir chevelu.

La présente invention a pour objet de remédier aux inconvénients précités.

Plus précisément, l'invention a pour objet une composition active pour le traitement du psoriasis et préférentiellement le psoriasis du cuir chevelu, à usage dermo-cosmétique ou pharmaceutique, sans effets secondaires particuliers et ne requérant pas de ce fait un contrôle médical lors de son utilisation.

Selon l'invention, une composition active associée :

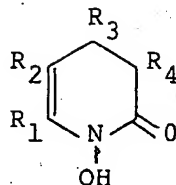
(a) un agent antiseptique, par exemple de l'essence de cade, et/ou

(b) une fraction lourde antiséborrhéique, comprenant au moins un goudron résultant de la distillation d'une matière organique, vivante ou fossile, telle que végétale ou animale, par exemple un coaltar

(c) un agent actif à l'état isolé contre le pityriasis, comprenant au moins une 1-hydroxy-2 pyridone, notamment la piroctone olamine

(d) un agent kératolytique, autre que la fraction lourde, notamment l'acide salicylique.

Préférentiellement la 1-hydroxy-2 pyridone répond à la formule générale :



5

- dans laquelle le groupement R_1 est un substituant alkyle et/ou aryle, sans liaisons oléfiniques ou acétyléniques
- 10 - dans laquelle l'un des groupements R_2 et R_4 est un atome d'hydrogène, et l'autre est de l'hydrogène, ou un substituant méthyle ou éthyle
- et dans laquelle R_3 est un substituant alkyle ayant jusqu'à deux atomes de carbone.

15 Avantageusement, l'agent de traitement du pityriasis comprend un composé de sélénium, par exemple du disulfure de sélénium.

Une composition selon l'invention comprend par exemple un poids :

- 20 - de 0,01 à 8 %, préférentiellement de 0,25 à 0,3 % de coaltar
- de 0,001 à 1 %, préférentiellement de 0,05 à 0,3 % d'essence de cade
- de 0,01 à 2 %, préférentiellement de 0,15 à 0,80 % de 1-
- 25 hydroxy-2 pyridone
- de 0,01 à 2 %, préférentiellement de 0,2 à 0,8 % d'acide salicylique
- de 0,01 à 1 %, préférentiellement de 0,75 à 0,35 % d'un composé de sélénium.

30 La composition selon l'invention présente encore les avantages déterminants suivants.

Tout d'abord la présence de l'agent actif à l'état isolé contre le pityriasis, permet de diminuer dans une large mesure la proportion de la fraction lourde antisé-

35 borrhéique, à base de goudron, et éventuellement la proportion pondérale du composé de sélénium. Ceci permet de

limiter les inconvénients liés à l'éventuelle toxicité de ces produits.

Ensuite la composition selon l'invention évite tout inconvénient lié à l'odeur désagréable et permanente
5 de la fraction lourde à base de goudron, souvent incommode pour le patient et son entourage.

Pour terminer, différents essais cliniques effectués selon l'invention ont démontré une amélioration de l'état des patients, là en particulier où des produits
10 traditionnels n'apportaient aucun résultat substantiel.

A partir d'une composition active selon l'invention, on peut formuler tout médicament approprié à usage externe, avec un excipient adapté à une application topique, et éventuellement un additif favorisant la pénétra-
15 tion systémique du principe actif, en l'occurrence la composition identifiée comme précédemment.

S'agissant du traitement du psoriasis du cuir chevelu, le médicament sera présenté et formulé sous la forme d'un shampooing, l'excipient comprenant alors au moins un
20 agent tensio-actif.

Et à partir de la même composition active, on peut formuler différentes préparations dermo-cosmétiques, favorisant le traitement du psoriasis, notamment du psoriasis du cuir chevelu, comprenant à titre de matière active une
25 composition telle que définie précédemment, ainsi qu'un véhicule adapté à une application topique. De telles préparations peuvent être des crèmes, pommades, lotions, onguents, gels, et autres solutions alcooliques, usuelles en matière de cosmétique.

30 S'agissant du psoriasis cuir chevelu, bien entendu la forme préférée pour la préparation précitée sera un shampooing, dont le véhicule comprendra au moins un agent tensio-actif et un agent de viscosité.

Un shampooing à usage dermo-cosmétique, comprenant
35 une composition active, telle que définie précédemment, a fait l'objet d'une étude multicentrique, en consultation

hospitalière, vis-à-vis du psoriasis du cuir chevelu, à partir de 16 sujets de 18 à 64 ans, dans quatre centres hospitaliers.

5 Tous les sujets présentaient au départ un érythème, des squames, une infiltration, et la plupart un prurit au niveau du cuir chevelu.

Le traitement a duré huit semaines, et le shampooing selon l'invention a été utilisé par chaque patient un jour sur deux, pendant les quinze premiers jours, puis
10 un jour sur trois pendant la durée restante du traitement.

L'efficacité d'un tel shampooing s'est révélée importante et rapide, puisqu'on constate, d'une part une amélioration significative vis-à-vis des quatre signes diagnostiques du psoriasis, dans 80 % des cas, et un blanchiment complet, dans 40 % des cas.
15

La tolérance d'un tel shampooing a été parfaite dans 100 % des cas, aucune réaction indésirable n'ayant été constatée.

Les qualités d'un tel shampooing ont été particulièrement appréciées par les utilisateurs, puisqu'on a constaté :
20

- aucune rémanence d'odeur du shampooing sur les cheveux, dans 98 % des cas,
- une absence d'hyperséborrhée réactionnelle, dans
25 50 % des cas,
- ainsi qu'un effet coiffant et volumateur dans 71 % des cas.

REVENDECATIONS

1) Composition active pour le traitement du psoriasis, notamment le psoriasis du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle associe :

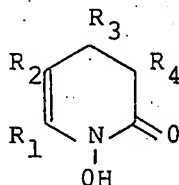
5 (a) un agent antiseptique, et/ou (b) une fraction antiséborrhéique, comprenant au moins un goudron résultant de la distillation d'une matière organique, vivante ou fossile, telle que végétale ou animale

(c) un agent actif à l'état isolé contre le pityriasis, comprenant au moins une 1-hydroxy-2 pyridone, notamment la piroctone olamine

(d) un agent keratolytique, autre que la fraction lourde, notamment l'acide salicylique.

2) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la 1-hydroxy-2 pyridone répond à la formule générale

20



- dans laquelle le groupement R_1 est un substituant alkyle et/ou aryle, sans liaisons oléfiniques ou acétyléniques
- dans laquelle l'un des groupements R_2 et R_4 est un atome d'hydrogène, et l'autre est de l'hydrogène, ou un substituant méthyle ou éthyle
- et dans laquelle R_3 est un substituant alkyle ayant jusqu'à deux atomes de carbone.

3) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent de traitement du pityriasis comprend un composé de sélénium, par exemple du disulfure de sélénium.

4) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la fraction lourde antiséborrhéique comprend un coaltar.

5) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent antiseptique comprend de l'essence de cade.

- 6) Composition selon les revendications 1 à 5, comprenant en poids :
- de 0,01 à 8 %, préférentiellement de 0,25 à 0,3 % de coaltar
 - de 0,001 à 1 %, préférentiellement de 0,05 à 0,3 % d'essence de cade
 - 10 - de 0,01 à 2 %, préférentiellement de 0,15 à 0,80 % de 1-hydroxy-2 pyridone
 - de 0,01 à 2 %, préférentiellement de 0,2 à 0,8 % d'acide salicylique
 - de 0,01 à 1 %, préférentiellement de 0,75 à 0,35 % d'un
 - 15 composé de sélénium.

7) Médicament à usage externe pour le traitement du psoriasis, notamment du psoriasis du cuir chevelu, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de principe actif une composition selon l'une quelconque des revendications

20 1 à 6, un excipient adapté à une application topique, et éventuellement un additif favorisant la pénétration systémique du principe actif.

8) Médicament pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu selon la revendication 7, présenté sous forme

25 de shampooing, caractérisé en ce que l'excipient comprend au moins un agent tensio-actif.

9) Préparation dermo-cosmétique favorisant le traitement du psoriasis, notamment du psoriasis du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de

30 matière active une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et un véhicule adapté à une application topique.

10) Préparation selon la revendication 9, pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu, présentée sous

35 forme de shampooing, caractérisée en ce que le véhicule

comprend au moins un agent tensio-actif, et un agent de viscosité.

Compsn for treating psoriasis partic of the scalp - edge Be used have has shampoo and is effective, odourless and free of side effects

Description of FR2694694

Composition activates for the treatment of the psoriasis, in particular the psoriasis of the scalp

The present invention relates to the treatment of the psoriasis, and more particularly, though not exclusively, the psoriasis of the scalp. For this purpose, the invention relates to active compositions with respect to the psoriasis, that those are considered as drugs of external use, or as dermo-cosmetics preparations.

The psoriasis is a frequent dermatosis, of étio- unknown logy, with chronic evolution, characterized by more or less extended red spots, circumscribed well, covered with squames dry, abundant and friable. The corresponding lésions sit especially at the elbows, the knees, with the scalp, but can also invade all the body.

Being the psoriasis of the scalp, one considers it that 0,5 à 1 % of the population is reached by this affection, particularly unpleasant and very difficult to treat because of the presence of the hair.

Very often, the psoriasis of the scalp causes thick squames and érythémateuses plates.

As very other psoriasis, that of the scalp is defined histologically by a hyperkératose, locally parakeratotic, a regular acanthose with a lengthening of the dermic papillae. Inclusions NOT positive are visible in the skin of the scalp, and one also finds microabscesses in the cornea layer, as well as a spongiform aspect of the latter, with possibly a exocytose with polynuclear cells neutrophiles.

The psoriasis of the scalp must be distinguished, as for its diagnosis, of the various forms of pityriasis, or states pélliculaires of the scalp, and the seborrheic dermite.

Various local treatments already were proposed, with respect to the psoriasis of the scalp, but are difficult to apply because of the existence or the presence of the hair. In particular various topics preparations are available, and comprise for the majority of them salicylic acid associated various reducing agents, like coal tar, anthraline, and/or comprise various dermo-corticoids.

All these products are of a delicate use, because of many side effects can appear, with the row of which one can note a cutaneous atrophy, stretch marks, a delay of cicatrization of the wounds, various phenomena of cutaneous dessication, folliculites, eruptions acnéiformes, even a depigmentation of the scalp.

The present invention has the aim of curing the above mentioned disadvantages.

More precisely, the invention has as an aim an active composition for the treatment of the psoriasis and preferentially the psoriasis of the scalp, with dermo-cosmetic use or pharmaceutical, without particular side effects and not requiring a this fact a medical control during its use.

According to the invention, an active composition associates

- (A) an agent disinfectant, for example of the gasoline of cade, and/or
- (b) a antiseborrheic heavy fraction, including/understanding at least a tar resulting from the distillation of an organic, alive or fossil matter, such as vegetable or animal, for example a coal tar
- (c) an active agent in a state isolated against the pityriasis, including/understanding at least a 1-hydroxy-2 pyridone, in particular the piroctone olamine
- (d) an agent keratolytic, other that heavy fraction, in particular salicylic acid.

Preferentially the 1-hydroxy-2 pyridone answers the general formula EMI3.1

- in which the R1 grouping is a substituent alkyl and/or aryl, without olefinic or acetylenic connections - in laquelle' one of the groupings R2 and R4 is an

atom

hydrogen, and the other is hydrogen, or a substituent methyl or ethyl - and in which R3 is a substituent alkyl having juice that with two carbon atoms.

Advantageously, the curing agent of the pityriasis includes/understands a selenium compound, for example selenium disulphide.

A composition according to the invention includes/understands for example a weight - from 0,01 to 8 %, preferentially from 0,25 to 0,3 % of coal tar - from 0,001 to 1 %, preferentially 0,05 to 0,3 % of benzene of cade - from 0,01 to 2 %, preferentially from 0,15 to 0,80 % of 1 hydroxy-2 pyridone - from 0,01 to 2 %, preferentially from 0,2 to 0,8 % of acid salicylic - from 0,01 to 1 %, preferentially from 0,75 to 0,35 % of one composed of selenium.

The composition according to the invention still has the following determining advantages.

First of all the presence of the active agent in a state isolated against the pityriasis, makes it possible to decrease on the whole the proportion of the antiseborrheic heavy fraction, containing tar, and possibly the ponderal proportion of composed of selenium. This makes it possible to limit the disadvantages related to the possible toxicity of these products.

Then the composition according to the invention avoids any disadvantage related to the unpleasant and permanent odor of the heavy containing tar, often unpleasant fraction for the patient and his entourage.

To finish, various clinical trials carried out according to the invention showed an improvement of the state of the patients, there in particular or traditional products did not produce any substantial result.

From an active composition according to the invention, one can formulate any drug appropriate to external use, with one excipient adapted to a topics application, and possibly an additive supporting the systemic penetration of the active ingredient, in fact the composition identified like previously.

Being the treatment of the psoriasis of the scalp, the drug will be presented and formulated in the shape of a shampoo, excipient it including/understanding at least a surface-active agent then.

And starting from the same active composition, one can formulate various dermo-cosmetics preparations, supporting the treatment of the psoriasis, in particular psoriasis of the scalp, including/understanding by way of matter activates a composition such as definite previously, as well as a vehicle adapted to a topics application. Such preparations can be creams, pomades, lotions, ointments, gel, and other alcoholic, usual solutions as regards cosmetic.

Being the psoriasis scalp, of course the form preferred for the above mentioned preparation will be a shampoo, whose vehicle will include/understand at least a surface-active agent and an agent of viscosity.

A shampoo with dermo-cosmetic use, including/understanding an active composition, such as definite previously, was the subject of a multicentric study, in hospital consultation, with respect to the psoriasis of the scalp, starting from 16 subjects from 18 to 64 years, in four hospital complexes.

All the subjects presented at the beginning an erythema, squames, an infiltration, and the majority a prurit on the level of the scalp.

The treatment lasted eight weeks, and the shampoo according to the invention was used by each patient one day out of two, during the first fifteen days, then one day out of three for the remaining length of time of the treatment.

The effectiveness of such a shampoo appeared significant and fast, since one notes, on the one hand a significant improvement with respect to the four signs diagnoses of the psoriasis, in 80 % of the cases, and a complete bleaching, in 40 % of the cases.

The tolerance of such a shampoo was perfect in 100 % of the cases, no undesirable reaction not having

been noted.

The qualities of such a shampoo were particularly assessed by the users, since one noted

- no remanence of odor of the shampoo on the hair, in 98 % of the cases,
- an absence of hyperséborrhée réactional, in 50 % of the cases,
- as well as a capping effect and volumator in 71 % of the cases.

Supplied from the esp@cenet **database** - Worldwide dated

Claims

CLAIMS

1) active Composition for the treatment of the psoriasis, in particular the psoriasis of the scalp, characterized in that it associates
(A) an agent disinfectant, and/or (b) a antiseborrheic fraction, including/understanding at least a tar resulting from the distillation of an organic, alive or fossil matter, such as vegetable or animal
(c) an active agent in a state isolated against the pityriasis, including/understanding at least a 1-hydroxy-2 pyridone, in particular the piroctone olamine
(d) an agent keratolytic, other that heavy fraction, in particular salicylic acid.

2) Composition according to claim 1, characterized in that the 1-hydroxy-2 pyridone answers the general formula

- in which the R1 grouping is a substituent alkyl and/or aryl, without olefinic or acetylenic connections - in which one of the groupings R2 and R4 is an atom hydrogen, and the other is hydrogen, or a substituant methyl or ethyl - and in which R3 is a substituent alkyl having juice that with two carbon atoms.

3) Composition according to claim 1, characterized in that the curing agent of the pityriasis includes/understands a selenium compound, for example selenium disulphide.

4) Composition according to claim 1, characterized in that the antiseborrheic heavy fraction includes/understands a coal tar.

5) Composition according to claim 1, characterized in that the agent disinfectant includes/understands of the gasoline of cade.

6) Composition according to claims' 1 to 5, including/understanding in weight - from 0,01 to 8 %, preferentially from 0,25 to 0,3 % of coal tar - from 0,001 to 1 %, preferentially 0,05 to 0,3 % of be sence of cade - from 0,01 to 2 %, preferentially from 0,15 to 0,80 % of 1 hydroxy-2 pyridone - from 0,01 to 2 %, preferentially from 0,2 to 0,8 % of acid salicylic - from 0,01 to 1 %, preferentially, from 0,75 to 0,35 % of one composed of selenium.

7) Médicament of external use for the treatment of the psoriasis, in particular of the psoriasis of the scalp, characterized in that it includes/understands by way of active ingredient a composition according to any of claims 1 to 6, one excipient adapted to a topics application, and possibly an additive supporting the systemic penetration of the active ingredient.

8) Médicament for the treatment of the psoriasis of the scalp according to claim 7, presented in the form of shampoo, characterized in excipient it includes/understands at least a surface-active agent.

9) Préparation dermo-cosmetic supporting the treatment of the psoriasis, in particular psoriasis of the scalp, characterized in that it includes/understands by way of matter activates a composition according to any of claims 1 to 6, and a vehicle adapted to a topics application.

10) Preparation according to claim 9, for the treatment of the psoriasis of the scalp, presented in the form of shampoo, characterized in that the vehicle includes/understands at least a surface-active agent, and an agent of viscosity.

Supplied from the esp@cenet database - I2 dated